

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

УДК 616.37:612.343+616.37-002

DOI 10.11603/1811-2471.2017.v0i2.7711

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

©У. М. Захарчук, Л. С. Бабінець, С. Р. Підручна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Калікреїн-кінінова система відіграє важливу роль у перебігу хронічного панкреатиту, поєданого із супутнім цукровим діабетом.

Метою роботи було дослідити вплив наявності цукрового діабету на показники калікреїн-кінінової системи у хворих на хронічний панкреатит.

Матеріал і методи. Обстежено 112 хворих на ХП, яких було поділено на 2 групи: I група – 35 хворих на ХП без ЦД; II група – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД.

Результати. Виявлено статистично достовірно більш значиму активацію ПРА, підвищення протеолітичного ферменту КК, зниження рівня ПКК, підвищення рівнів α_1 -ІП та α_2 -МГ та зниження активності кінінази-II у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХП без ЦД.

Висновки. Вищезазначене свідчить про ускладнювальну роль розладу калікреїн-кінінової системи при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; цукровий діабет; калікреїн-кінінова система.

Вступ. Незважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, дотепер залишаються не до кінця з'ясованими численні питання складного патогенезу у хворих на хронічний панкреатит (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Зокрема, не вивчений стан калікреїн-кінінової системи (ККС) у хворих з поєданою патологією підшлункової залози (ПЗ), хоча відомо, що оцінка змін кініногенезу об'єктивно відображає активність запальної реакції, стан мікроциркуляції, дозволяє прогнозувати перебіг захворювання.

ККС є центральною ланкою в комплексі гуморальних систем, які регулюють гомеостаз і здійснюють адаптивно-захисні реакції. Кініни крові і міжтканинної рідини виконують роль медіаторів усіх життєво важливих фізіологічних і біохімічних процесів. Це зумовлено тим, що ККС тісно пов'язана із діяльністю чотирьох гуморальних систем: згортальної, імунної, фібринолітичної, ренін-ангіотензинової. Біохімічним посередником цих систем є калікреїн (КК). Теоретичний і практичний інтерес викликає вивчення взаємозв'язку між функціональним станом ККС та функціонуванням ПЗ, в якій виявляються активні компоненти ККС [1, 4].

При концентраціях у крові в сотні разів менших, ніж інших біологічно активних речовин (серотонін і гістамін), кініни визначають стан мікроциркуляції, моторної і секреторної функції органів, зокрема, ПЗ. Роль ККС визначається концентрацією і співвідношенням її компонентів, які в різних умовах можуть бути факторами захисту або альтерації. Стан ККС визначається трьома основними процесами: кініноутворенням (при збільшенні рівня загального, вільного і зв'язаного

з інгібіторами калікреїну), кініноуринуванням (змінюю активності кінінази) та інгібуванням кініногенезу. Дефіцит кініназ призведе до пролонгованої дії кінінів і їх накопичення у крові.

Клінічне значення мають фаза зміни кініногенезу: або активація (посилення), або послаблення, а також якісні зміни співвідношення компонентів ККС [2, 6, 7]. У невеликих концентраціях кініни є регуляторами робочої гіперемії органів, що забезпечує їх нормальне функціонування. Високі концентрації КК і зниження кініногену в крові відображають початок деструктивного процесу. У хворих на ХП співвідношення компонентів ККС змінюється і адаптація ККС стає фактором пошкодження. Патогенез ХП пов'язують із зміною обміну кінінів. Особливо цікавим і практично не вивченим залишається питання стану і ролі ККС при ХП у поєднанні з ЦД, що робить дане дослідження актуальним.

Метою дослідження було дослідити зміни показників калікреїн-кінінової системи у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 112 хворих на ХП, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя та у гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. Групу порівняння склали 20 здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) досліджуваних пацієнтів з ХП протягом 2013–2017 рр. Усіх 112 па-

цієнтів було поділено на 2 групи: I група – 35 хворих на ХП без ЦД; II група – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Вік пацієнтів коливався від 20 до 65 років. Середній вік хворих на ХП становив $(46,31 \pm 1,71)$ років, а хворих на ХП з ЦД – $(52,86 \pm 0,83)$ років.

Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП становила $(7,03 \pm 0,64)$ років, а у групі хворих на ХП з ЦД – $(10,96 \pm 0,39)$ років.

Діагноз ХП верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних проявів – наявності больового, диспептичного, астено-вегетативного, ентеро-панкреатичного синдромів, зовнішньосекреторної та внутрішньосекреторної недостатності; діагноз ЦД – на підставі анамнезу, клінічних проявів – гіперглікемічного синдрому, даних лабораторних обстежень [3, 5]. Основне завдання здійснено шляхом дослідження параметрів загального і специфічного протеолізу з використанням сучасних методів їх визначення. Визначали загальну протеолітичну активність (ПРА) плазми за гідролізу протамін сульфату, вміст КК плазми – за допомогою хромогенного пептидного субстрату хромозиму РК, прекалікреїну (ПКК), α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) за методом К. М. Веремесенко. Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Statistica 6.0». Обчислювали середні арифметичні величини (М) з середньою квадратичною похибкою (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (р) виконували за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p < 0,05$.

Результати й обговорення. При дослідженні загального та специфічного протеолізу ми отримали результати, наведені у таблиці 1.

Було встановлено статистично достовірно вищий рівень активації загального протеолізу за рівнем ПРА у хворих на ХП і ЦД ($41,78 \pm 1,55$), порівняно з групою хворих на ХП ($36,24 \pm 1,10$) і групою контролю ($30,95 \pm 0,92$). Було відмічено підвищення специфічного протеолізу, або кініногенезу, за рівнем ферменту протеолізу КК, який мав аналогічну з ПРА тенденцію у хворих на ХП і ЦД. Було виявлено зниження неактивного попередника КК – ПКК, рівень якого був зниженим у II групі хворих ($52,70 \pm 0,99$), порівняно з I групою ($64,89 \pm 0,73$) та групою контролю ($75,30 \pm 1,31$). Контроль за активністю протеолізу здійснює α_1 -ІП, рівень якого був збільшений у хворих на ХП і ЦД ($1,81 \pm 0,04$), порівняно з групою хворих на ХП ($1,64 \pm 0,02$) і групою контролю ($1,49 \pm 0,01$). α_2 -МГ у групі хворих на ХП ($1,13 \pm 0,02$) був знижений відносно контролю ($1,44 \pm 0,04$), а у групі хворих на ХП і ЦД він був підвищений ($1,81 \pm 0,09$). Встановлено зниження активності кінінази-II у хворих на ХП ($199,76 \pm 4,41$) та ХП з ЦД ($173,78 \pm 3,14$), порівняно з контролем ($258,37 \pm 5,88$), що вказує на ослаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірної продукції кінінів.

Висновки. Виявлено статистично достовірно більш значиму активацію ПРА, підвищення протеолітичного ферменту КК, зниження рівня ПКК, підвищення рівнів α_1 -ІП та α_2 -МГ та зниження активності кінінази-II у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом ($p < 0,05$), порівняно з хворими на хронічний панкреатит без цукрового діабету. Це констатувало ускладнювальну роль розладу калікреїн-кінінової системи при наявності коморбідного перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету, що необхідно враховувати при обиранні лікувальної тактики.

У перспективі подальших досліджень плануємо визначити зміни показників ККС під впливом різних програм лікування.

Таблиця 1. Показники загального та специфічного протеолізу у групах обстежених хворих на ХП залежно від наявності ЦД

Показник протеолізу	Група порівняння		
	контрольна група (n=20)	хворі на ХП (n=35)	хворі на ХП і ЦД (n=77)
ПРА, ммоль аргініну/(год.л)	$30,95 \pm 0,92$	$36,24 \pm 1,10^*$	$41,78 \pm 1,55^{**}$
КК, мкмоль/(хв.л)	$53,22 \pm 2,42$	$117,62 \pm 5,73^*$	$175,72 \pm 6,90^{**}$
ПКК, мкмоль/(хв.л)	$75,30 \pm 1,31$	$64,89 \pm 0,73^*$	$52,70 \pm 0,99^{**}$
α_1 -ІП, г/л	$1,49 \pm 0,01$	$1,64 \pm 0,02^*$	$1,81 \pm 0,04^{**}$
α_2 -МГ, г/л	$1,44 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,02^*$	$1,81 \pm 0,09^{**}$
Активність кінінази-II, мкмоль ГК/(хв.л)	$258,37 \pm 5,88$	$199,76 \pm 4,41^*$	$173,78 \pm 3,14^{**}$

Примітки:

1.* – достовірність різниці показників хворих на ХП I групи стосовно таких групи контролю ($p_{1-2} < 0,05$);

2.** – достовірність різниці показників хворих на ХП II групи стосовно таких I групи ($p_{1-3} < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л. С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2003. – № 7 (2/1). – С. 444–445.

2. Губергиц Н. Б. Клическая панкреатология / Н. Б. Губергиц, Т. М. Христинич. – Донецк : ООО «Лебедь», 2013. – 236 с.

3. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 11-те вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2011. – 511 с.

4. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin

system – bradykinin / Ch. Golias, A. Charalabopoulos, D. Stagikas [et al.] // Hippokratia. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 124–128.

5. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z. Jr. Rakonczay [et al.] // Pancreatology. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 351–359.

6. Meier J. J. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans / J. J. Meier, B. A. Menge, T. G. Breuer // Diabetes. – 2009. – P. 595–603.

7. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler, P. R. Ritter // Diabetologia. – 2010. – P. 43–47.

REFERENCES

1. Babinets, L.S. (2003). Analiz vplyvu riznykh etiologichnykh chynnykiv na vynyknennia khronichnoho pankreatytu [Analysis of the impact of various etiological factors on the occurrence of chronic pancreatitis]. *Visnyk Vinnytskoho derzh. med. Universytetu – Journal of Vinnytsia National Medical University*, 7 (2/1), 444-445 [in Ukrainian].

2. Huberhryts, N.B., & Khrystych, T.M. (2013). *Klinicheskaya pankreatologiya [Clinical pancreatology]*. Donetsk: ООО «Lebed» [in Russian].

3. Mostovyi, Iu.M. (Ed.) (2011). *Suchasni klasyfikatsii ta standarty likuvannia rozповsiudzhenykh zakhvoriuvan vnutrishnikh orhaniv [Current classification and standards of treatment of common internal diseases]*. Vinnytsia [in Ukrainian].

4. Golias, Ch., Charalabopoulos, A., Stagikas, D., Charalabopoulos, K. & Batistatou, A. (2007). The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia*, 11 (3), 124-128.

5. Czako, L., Hegyi, P., & Rakonczay, Z.Jr. (2009). Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*, 9 (4), 351-359.

6. Meier, J.J., Menge, B.A., & Breuer, T.G. (2009). Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans. *Diabetes*, 58 (7), 1595-1603.

7. Schrader, H., Menge, B.A., Zeidler, C., & Ritter, P.R. (2010). Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*, 53, 1062-1069.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

©У. М. Захарчук, Л. С. Бабінець, С. Р. Пидручная

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Калликреин-кининовая система играет важную роль в развитии хронического панкреатита с сопутствующим сахарным диабетом.

Целью нашей работы было исследование влияния сахарного диабета на показатели калликреин-кининовой системы у больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы. Обследовано 112 больных ХП, которые были поделены на 2 группы: I группа – 35 больных ХП без СД; II группа – 77 больных ХП с сопутствующим СД.

Выводы. Обнаружены статистически достоверная активация ПРА, повышение протеолитического фермента КК, снижение уровня ПКК, повышение уровня α_1 -ИП и α_2 -МГ и снижение активности киназы-II у больных ХП с сопутствующим СД ($p < 0,05$) в сравнении с больными ХП без СД. Это констатировало усложняющую роль расстройства калликреин-кининовой системы при наличии коморбидного течения ХП и СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит, сахарный диабет, калликреин-кининовая система.

THE CHANGES OF INDICATORS OF THE KININ-KALLIKREIN SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS

©U. M. Zakharchuk, L. S. Babinets, S. R. Pidruchna

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The kinin-kallikrein system plays an important role in the course of chronic pancreatitis (CP) with concomitant diabetes mellitus.

The **aim** of our work was to investigate the effect of diabetes mellitus on the parameters of the kinin-kallikrein system in patients with CP.

Material and Methods. The study involved 112 patients with CP that were divided into 2 groups: I group – 35 patients with CP without diabetes; II group – 77 patients with CP with concomitant diabetes.

Conclusions. A statistically significant activation of proteolytic activity, increase of the proteolytic enzyme of the kallikrein, decrease of the prekallikrein level, increase of the α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin levels and decrease of the kininase-II activity in patients with CP with concomitant diabetes ($p < 0.05$) compared to patients with only CP have been proved. This ascertains a complicating role of injury of kinin-kallikrein system in comorbidity of CP and diabetes.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; diabetes mellitus; kinin-kallikrein system.

Отримано 14.03.2017